

VISCOSITY STABILIZED ACID COMPOSITION

Publication number: JP8099885

Publication date: 1996-04-16

Inventor: RUUBAA JIYOSEFU REIMONDO; FUERUDO KENISU
MAASHIYARU; HAAUTSUDO RICHIYAADO JIEIMUZU;
GURIMU UEIN MAASTEIN

Applicant: RHONE POULENC RORER INT (US)

Classification:

- International: A61K9/107; A61K31/715; A61K33/00; A61K33/06;
A61K33/08; A61K33/10; A61K47/36; A61P1/04;
A61K9/107; A61K31/715; A61K33/00; A61K33/06;
A61K47/36; A61P1/00; (IPC1-7): A61K33/08;
A61K9/107; A61K33/10; A61K47/36; A61K33/08;
A61K33/10

- European: A61K33/08; A61K33/10; A61K47/36

Application number: JP19950090454 19950417

Priority number(s): US19860837527 19860307

Also published as:

- WO8705217 (A1)
- EP0297109 (A1)
- US4744986 (A1)
- EP0297109 (A4)
- EP0297109 (A0)

[more >>](#)

[Report a data error](#) [help](#)

Abstract of JP8099885

PURPOSE: To obtain an antacid composition comprising magnesium alginate and an antiacid material containing a composite Al-containing acid salt, and useful for treating the irritations of esophagus, stomach and intestines, such as regurgitant esophagitis. **CONSTITUTION:** This aqueous suspension antiacid composition not causing the 50% or more change of its viscosity over 12 weeks at a temp. from room temperature to 40 deg.C is obtained by mixing (A) an antiacid material containing a composite Al-containing acid salt preferably substantially comprising the reaction product of coprecipitated aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel with magnesium alginate and preferably giving an acid-neutralizing ability of 1-3 mEq/ml to the composition with (B) magnesium alginate in an amount effective to obtain a viscosity of 400-800 cPs in an A:B component weight ratio of 1:1 to 2:1, and subsequently thermally reacting the mixture. The composition preferably further contains a substance, such as potassium bicarbonate, generating a non-toxic gas, when brought into contact with a gastric juice.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-99885

(43)公開日 平成8年(1996)4月16日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 33/08

9/107

33/10

47/36

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

A C L

E

F

H

審査請求 有 発明の数1 O L (全7頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-90454

(62)分割の表示 特願昭62-501927の分割

(22)出願日 昭和62年(1987)3月5日

(31)優先権主張番号 837527

(32)優先日 1986年3月7日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 595055977

ローヌープーラン ローラー インターナ

ショナル (ホウルディングス) インコ

ーポレイテッド

アメリカ合衆国 デラウェア州 19803

ウイルミントン スイート 114 ライタ

ー パークウェイ 1 デラウェア コー

ポレイト センター ワン

(72)発明者 ルーバー ジョセフ レイモンド

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州

1944ラファイエット ヒルズ エドモン

ズ ロード 3029

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 粘度安定制酸性組成物

(57)【要約】

【構成】 制酸性物質およびアルギン酸塩から実質的になる粘度安定水性制酸性組成物。

【効果】 室温または40~50℃の多少高い温度で長時間、粘度を安定に維持することができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 制酸性物質およびアルギン酸塩から実質的になる粘度安定水性制酸性組成物。

【請求項2】 共沈水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウムゲルおよびアルギン酸マグネシウムから実質的になる、請求項1記載の組成物。

【請求項3】 水性懸濁液の形態で、制酸性物質が約1～約3 mEq／ml－懸濁液の酸中和容量を与える十分な量存在し、前記制酸性物質と前記塩との重量比が約1：1～約2：1である、請求項1記載の組成物。

【請求項4】 胃酸に接触したときに非毒性ガスを生ずる物質もまた含む、請求項1記載の組成物。

【請求項5】 水性懸濁液の形態で、結合形態の水酸化アルミニウムおよび炭酸マグネシウム約10～約50mg／ml；アルギン酸マグネシウム約30～約90mg／ml、炭酸マグネシウム約10～約50mg／mlおよび炭酸カリウム約2～約20mg／mlから実質的になる、請求項1記載の方法。

【請求項6】 ナトリウムを含まないかまたは実質的に含まず、約400～約800cpの粘度を有する、請求項1記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は食道および胃腸の刺激の治療に有用な薬剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 通常胸やけとして経験される食道痛は胃逆流の症状である。胃逆流は少量の胃液および（または）胆汁酸が食道の下部中へ移行し、食道刺激を生ずるときに起る。典型的には食事後、殊に多量の食事後に起る胃逆流はかがみ込みまたは横になることにより悪化され、裂孔ヘルニアまたは食道括約筋の弱化を有する患者において普通に生ずることである。胃逆流の重大なエピトープは食道粘膜の炎症を起し、食道の下部の扁平上皮の重大な損傷または喪失を起すことがある逆流性食道炎の一層重い状態を生ずることができる。食道炎が持続性または重大であれば、食道の炎症性閉塞を生ずることがある。

【0003】 持続性胃逆流は胃の容積、胃内容物の酸度の低下を計り、胃の排出を促進することにより治療された。胃酸の低下は通常制酸性製剤例えは水酸化アルミニウムゲルまたは水酸化マグネシウムなどのしばしばの例えば1時間間隔の摂取により行なわれる。胃逆流を治療する他の方法には薬剤例えはベタネコール〔ウレコリン(Urecholine)〕およびメタクロラミド〔レグラント(Reglan)〕の投与が含まれ、それらは下部食道括約筋の緊張を増し、胃排出を促進する。これらの方法が炎症過程を反転しなければ、しばしば外科療法が推奨される。胃逆流の問題に対する他の方法には胃の内容物上に浮動するゼラチン状の泡またはラフトを形成する製剤の

投与が含まれる。泡含有制酸薬は逆流が起ると胃内容物より先に食道中へ入り、以後の刺激から粘膜を保護するのに役立つ。ゼラチン状泡はCO₂ガスを閉じ込める酸不溶性ゼラチン状物質の組合せにより形成される。本発明はそのような泡を形成できる製剤の配合における改良に関する。

【0004】 前記型の泡の生成に使用されたこれまで知られた製剤には炭酸水素ナトリウムおよびアルギン酸またはそのナトリウム塩の固体組成物または液体懸濁液が含まれる。典型的なそのような従来技術の製剤には製品ガビスコン(Gaviscon)〔マリオン・ラボラトリーズ(Marion Laboratories)製〕および米国特許第4,140,760号に記載された組成物が含まれる。そのような公知組成物は比較的小量の制酸性物質および比較的大量のナトリウムを含む。従って、それらは胃のpHの実質的な調整を必要とする患者により使用されたときに格別に有効ではなく、また（あるいは）それらの過剰量のナトリウムを受けるべきでない患者により使用されるときに問題に遭遇することがある。本出願と同一譲受人に譲渡された同時係属米国特許出願第601,796号において、アルギン酸マグネシウムを含み、胃逆流の抑制に有用な制酸性組成物が開示されている。そのようなアルギン酸マグネシウム含有組成物の好ましい態様は低ナトリウム含量を有し、比較的大量のアルミニウム含有制酸性物質を含む。特許出願第601,796号はさらにそのような組成物を便宜かつ嗜好性剤形の水性懸濁液に配合できることを開示している。制酸性物質およびアルギン酸の塩を含むそのような水性懸濁液で遭遇する問題はそれらが粘度に予想できない変動を生じ、ゲル化し、塊を形成する傾向を示すことである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は逆流性食道炎の治療に有用な粘度安定制酸性組成物に関する。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明によれば、次の連続段階：

(A) アルギン酸塩と制酸性物質との水性混合物を形成する段階、(B) 前記混合物を高温に加熱することを含む条件下に反応生成物を形成する段階、および(C) 反応生成物を粘度安定水性制酸性組成物として使用できる安定化された形態で回収する段階、を含むアルギン酸塩含有粘度安定水性制酸薬懸濁液を調製する方法が提供される。好ましい形態において、水性混合物は約60～約90℃の範囲内の温度に、反応生成物を形成する十分な時間加熱され、前記生成物が比較的短時間で、例えは数分以内に室温に冷却される。

【0007】 本発明はまた、アルギン酸の塩を含む粘度安定水性制酸薬懸濁液を提供する。そのような懸濁液の利点は比較的長期間、例えは少くとも約1年間安定であることである。本発明の他の利点は組成物の水性懸濁液

中に使用される制酸性物質の性質から生ずる。背景として、公知の浮動性制酸性組成物中にこれまで有効に混合することができた制酸性物質の量が比較的少なく、従てそのような組成物は限定量の酸を中和することができ、胃の pH を実質的に変化させなかつたことが注意される。本発明は胃中に存在する過剰の胃酸の中和に有効である比較的多量の制酸性物質を組成物中に含ませることを可能にする。本発明の他の観点が次に論議される。

【0008】「粘度安定」という語は配合のときから出発して、室温または約40～約50℃の多少高い温度で数週、数月および／または数年の期間の間継続する比較的安定な粘度を維持するこの水性制酸性組成物の能力を表わす。粘度値は約12週の期間にわたって粘度変化が室温～40℃で約50%、または約50℃で約130%越えなければ安定であると考えられる。制酸性物質は薬学的に許容でき、水性酸殊に胃酸を中和できる任意の物質である。制酸性物質はケイ酸-、ヒドロキシル-、炭酸-、炭酸水素-含有物質例えば水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、炭酸または炭酸水素マグネシウム、炭酸または炭酸水素ナトリウム、炭酸または炭酸水素カリウム、炭酸または炭酸水素カルシウムあるいはそれらの複合体であることができる。複合制酸薬には天然存在および合成物質例えばヒドロタルシト、マガルドラートまたは炭酸、ヒドロキシル、硫酸、リン酸、ケイ酸、アルミニウムおよびマグネシウムイオンの非化学量混合物を含む複合体が含まれる。

【0009】好ましい制酸性物質は炭酸マグネシウムおよび水酸化アルミニウムを、個々の成分としておよび（または）結合形態で含む。これには炭酸マグネシウムおよび水酸化アルミニウムの共乾燥または共沈粉末、並びに式、 $(Al)_x(Mg)_y(OH)_z(CO_3)_w$ を有するヒドロタルシト類のような、ここに参照する米国特許第4,351,814号に記載された化合物が含まれる。好ましい結合形態の物質は $Al(OH)_3$ を約30～約40重量% (Al_2O_3 とし

て) の量で、および $MgCO_3$ を約5～約20% (MgO として) の量で含む。好ましい組成物はソシエテ・デ・プロディクト・シミク・アルミヌ [Societe Des Products Chimiques Alumineux (S P C A)] により販売され、約3.5%の Al_2O_3 および約12%の MgO を含有する。

【0010】本発明の実施に使用する殊に好ましい制酸性物質は活性および複合アルミニウムを含むアルミニウム含有成分、並びに炭酸マグネシウム成分を約1:1～約1:2の割合で含む。「活性アルミニウム」という語はカルボン酸アニオン例えばアルギン酸アニオンと反応できる有効反応性部位を有するアルミニウムイオンを意味する。活性アルミニウムはヒドロキシル、炭酸または他の弱結合配位子を含むアルミニウム化合物中に存在する。「複合アルミニウム」という語は有効活性部位を有さず、室温および大気圧条件下にカルボン酸アニオン例えばアルギン酸アニオンと反応生成物を形成できないアルミニウムを意味する。アルミニウム-マグネシウム複合体は複合および活性アルミニウムを含む制酸性物質の例である。組成物中に存在する制酸性物質の全量は、過剰の胃酸を治療する方法に用いたときに少くとも胃中に存在する過剰の胃酸を中和するのに十分な量を含む。本発明の好ましい水性懸濁液は約1～約3 mEq/ml の懸濁液の酸中和容量を与える量の制酸性物質を含む。制酸性物質は本発明の組成物中に約20～約120 g/l の量で存在することができる。

【0011】本発明の実施に用いるアルギン酸塩は、例えば α -D-マンヌロン酸および β -L-グルロン酸の1, 4' 結合残基からなる高分子物質であるアルギン酸から製造することができる。マンヌロン酸とグルロン酸との残基の比率は変動し、アルギン酸塩を抽出する褐藻源に依存する。表1は種々の型の商業的に重要な褐藻から得られるアルギン酸の組成を示す。

【0012】

【表1】

表1
商業褐藻から得たアルギン酸のマンヌロン酸
(M) およびグルロン酸 (G) 組成

種	M含量 (%)	G含量 (%)	M/G比	M/G比 範囲
マクロシスチス・ピリフエラ (<i>Macrocytis pyrifera</i>)	61	39	1.56	-
アスコフィリウム・ノドスマ (<i>Ascophyllum nodosum</i>)	65	35	1.85(1.1)	1.40-1.95
ラミナリア・ジギタタ (<i>Laminaria digitata</i>)	59	41	1.45	1.40-1.60
ラミナリア・ヒペルボレア (<i>Laminaria hyperborea</i>)	31	69	0.45	0.40-1.00

5	6
[葉柄 (stipes)]	
エクロニア・カバ	
(Ecklonia cava) および	62
エイセニア・ビシクリス	38
(Eisenia bicyclis)	1.60
	—

【0013】アルギン酸および多くのその市販塩の構造および性質の完全な議論は「科学的水制御のためのアルギン酸のアルギン／親水性誘導体 (Algin / hydrophilic Derivatives of Alginic Acid for Scientific Water Control)」(2版)、と題するケルコ (Kelco)、メルクのデビジョン (Division of Merck and Co. Inc.) の商業出版物中に見出される。アルギン酸およびその誘導体の組成の変動は粘度を含めてその物理的性質の一定の変動に反映される。ブルックフィールド・モデル L V F 粘度計を適当なスピンドルで 60 rpm で用いて 1 ~ 2 % 溶液の 25 ℃において市販アルギン酸塩の粘度を測定すると約 10 ~ 約 17,000 cp の範囲内にある。

【0014】本組成物中に存在するアルギン酸塩の量は酸性媒質の実質部分全体に硬質または半硬質ゲルマトリックスを形成するのに十分な量である。好ましくはアルギン酸塩と制酸性物質との重量比は約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 の範囲内にある。本発明に用いる好ましいアルギン酸塩はアルギン酸のマグネシウム塩であるが、しかしナトリウム塩およびカルシウム塩を含めて他の塩を用いることができる。最も好ましいアルギン酸マグネシウムは、ブルックフィールド・モデル L V T 粘度計により No. 2 スピンドルを用いて 12 rpm で 25 ℃で測定して、7.5 重量% の溶液において約 10 ~ 約 2,000 cp、好ましくは約 1,000 ~ 約 1,700 cp の粘度を示す。好ましいアルギン酸マグネシウム成分はプロタン・スコチア・マリン社 (Protan Scotia Marine Inc.) から商業的に入手でき、または同時係属出願第601,796号に開示された方法を含めて多くの方法により製造することができる。

【0015】上記のように、必須成分として制酸性物質およびアルギン酸塩を含み、下記のように本発明により製造される組成物は制酸性組成物として使用することができる。しかし、より広く使用される組成物はまた水性酸例えば胃酸に接触したときに非毒性ガスを生ずる物質を含む。ガス生成物質もまた制酸性物質として作用することができ、あるいはそれが制酸性を有さないガス生成物質であることができる。好ましいガス生成物質は炭酸水素カリウムであり、それは前記のように制酸性を有する。ガス生成物質を含む組成物は摂取後胃中で胃酸と反応する結果ガスを形成する。ガスは組成物により形成されたアルギン酸ゲル中に捕捉され、胃内容物より低いかさ密度のゼラチン状発泡塊の生成に関与する。ゼラチン状塊は胃内容物の表面へ浮動し、胃逆流に対する物理的障壁を形成し、食道中へ胃内容物に優先する。ガス生成物質はアルギン酸ゲルを胃内容物の表面へ浮動させる十

分な容積のガスを与える量で存在する。このためにガス生成物質の好ましい量はアルギン酸塩の重量の約 1/8 ~ 約 1/3 に等しい。胃酸との接触により形成される発泡塊の硬さ、強さおよび厚さはガス生成物質とアルギン酸との比、アルギン酸塩の粘度、および橋かけ剤として作用する二価陽イオンの存在に依存する。本発明の一定の適用において、組成物中に有効橋かけ量の二価陽イオン例えはカルシウムを塩例えは炭酸カルシウムの形態で含むことが有利であると思われる。

【0016】懸濁液の形態における本発明の組成物は比較的長期間、例えば 1 ~ 2 年間安定であるべきであり、または少くとも分離後のかくはんにより戻すことができねばならない。懸濁液において、濃縮組成物中の「懸濁物」の沈降が主要な問題であることができる。前記問題は懸濁安定剤の使用および前記のように結合形態の炭酸マグネシウムおよび水酸化アルミニウムの使用により抑制または防止することができる。懸濁安定剤は制酸性物質を懸濁に維持する有効な量で含まれる。安定剤の選択は組成物中に用いるアルギン酸塩の量および粘度等級、並びに制酸性物質の量、密度および粘度を含む種々の因子に依存する。好ましくは水性懸濁液には、好ましくはナトリウムを含まない薬学的に許容できる安定剤が 0.1 ~ 1.5 % 重量/容積含まれる。典型的な懸濁安定剤にはトラガカント、グーガム、ソルカーフロック (solka-floc)、カラジーナン、ペクチン、前ゼラチン化パレイショデンブン、クエン酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびキサンタンガムが含まれる。

【0017】本発明の範囲内の組成物が長い貯蔵寿命および微生物による劣化耐性を有することが好ましい。従って、組成物は保存薬を含むべきである。β-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル (メチルおよびプロピルパラベン) の組合せを、例えはそれぞれ約 0.25 % および約 0.1 % 重量/容積の量で用いることができる。懸濁液は期間中の変色を防ぐ酸化防止剤を含むことができ、また着色、甘味または着香剤の 1 種またはそれ以上を含むことができる。好ましい形態において、本発明により製造された組成物は実質的にナトリウムを含まず、すなわち、ナトリウムの量は組成物の水性懸濁液 10 ml 当り約 10 mg にすぎない。好ましい水性懸濁液は前記のように有効量の懸濁安定剤を含み、約 1 ~ 約 3 mEq/ml の酸中和容積および約 100 ~ 約 1,000 センチポアズの粘度を示す。本発明により製造された殊に好ましい懸濁液はアルギン酸マグネシウム約 30 ~ 約 90 mg/ml、炭酸マグネシウム約 10 ~ 約 50 mg/ml、結合形

態の水酸化アルミニウムおよび炭酸マグネシウム約10
～約50mg/ml、並びに炭酸水素カリウム約2～約20
mg/mlを含む。

【0018】次に粘度安定水性制酸薬懸濁液を製造する本発明の方法について説明すると、この方法にはアルギン酸塩と制酸性物質との水性混合物の加熱を含む条件下に反応生成物を形成する段階が含まれる。前記の一定制酸性物質が、この方法の特定態様により加熱されると、例えばCO₂の喪失により分解することができること、しかし本発明の組成物はしかしそのような制酸性物質を加熱段階後に組成物中へ導入すればそれを含むことができることを理解すべきである。この方法の実施において、制酸性物質およびアルギン酸塩の水性混合物を高温に、反応生成物が形成される十分な時間加熱する。例えば、約60～約90℃の約10～約80秒間の低温殺菌法の使用を含むフラッシュ加熱法、または水性混合物を約60～約90℃の高温に約20～約40分間加熱することを含む緩慢法、あるいは両方法の組合せを用いることができる。

【0019】反応生成物は熱反応生成物の温度を室温に低下させることにより回収することができる。これは、例えば周囲環境に対する熱の自然喪失により行なうことができる。しかし、好ましい形態において、安定化された反応生成物は自然冷却により生ずるよりも早い速度でそれから熱を抜取る方法を用いることにより回収される。温度低下は例えば加熱／冷却ループの一部であることができる冷凍により、または熱反応生成物を冷水性組成物と混合することにより行なうことができる。反応生成物の温度は、典型的には約20～約45℃、好ましくは約30～約40℃の安定化温度に低下させる。反応生成物の温度を低下させる好ましい方法には温度低下量の水性組成物、すなわち反応生成物の温度より低い温度を有し反応生成物を混合させる組成物の使用が含まれる。従って、反応生成物は、それを冷水性組成物中へポンプ送込み、流入、注入または噴射することにより冷却させることができる。反応生成物中に存在する熱は脱熱剤として作用する水性組成物中へ消散する。前記冷水性組成物は反応生成物と混合する前に約0～約30℃の温度を有することができ、好ましくは約15～約25℃の温度を有する。本発明の好ましい態様には熱反応生成物の温度急冷が含まれ、すなわち、熱反応混合物の温度を約10秒～約2分で速やかに低い安定化温度に低下させる。反応混合物を急冷する1つの方法は熱反応生成物の温度の十分な急冷低下を行なう十分な量の水性組成物を与えることによる。このため、約1対約3～20の反応生成物と水性組成物との好ましい容積比を用いることが推奨される。好ましい温度低下水性組成物は水性炭酸塩含有組成物、最も好ましくは炭酸マグネシウムの水性懸濁液である。水性炭酸塩含有組成物の濃度は約5～約100g/1、好ましくは約60～約90g/1の範囲内にあ

ることができる。

【0020】本発明による好ましい方法には：

(D) 反応生成物の形成における制酸性物質として複合および活性アルミニウムを含む制酸性物質の使用、および前記アルギン酸塩と反応するまで水性反応混合物を加熱すること、および(E) 生じた熱反応生成物を低温の炭酸塩含有物質の水性懸濁液と混合することによりそれを冷却すること、が含まれる。「活性アルミニウム」制酸性物質を用いるとき、その実質的にすべてを上記段階

10 (D) の水性混合物中に含ませることが好ましい。本発明の他の好ましい態様には、(F) 活性および複合アルミニウムを含む共沈水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウムゲルおよびアルギン酸マグネシウムの第1部分の水性混合物を形成する段階、(G) 前記水性混合物を、前記活性アルミニウムの実質的すべてがアルギン酸マグネシウムの前記第1部分と反応する十分な時間反応温度に加熱する段階、(H) 前記の加熱した混合物を低温の炭酸マグネシウムの水性懸濁液と混合することによりそれを冷却する段階、および(I) 冷却した反応生成物をアルギン酸マグネシウムの第2部分と混合する段階、が含まれる。本発明の非常に好ましい態様において、上記段階(F)の水性混合物中に粘度安定制酸薬懸濁液中に含まれるアルギン酸塩の全量の比較的小部分が使用される。水性混合物中のアルギン酸塩の好ましい量はアルギン酸塩全量の約3～約15重量%、最も好ましくは約5～10重量%である。

【0021】本発明の方法の使用が、制酸性物質の粘度安定水性懸濁液の形成およびこれまで知られた粘度に予想できない変動を生ずる傾向がある型の懸濁液とは著しく異なる物質を生ずる理由について考察した。後者の型の懸濁液が保管または貯蔵条件下に長期間にわたり反応する反応混合物質を含み、それが直接または間接に懸濁液の粘度に影響を有する生成物の形成を生ずると思われる。本発明によるアルギン酸塩と制酸性物質との混合物の加熱は反応混合物質の消耗または実質的な消耗、あるいはその後反応する傾向がわずかまたは傾向のない物質の形成を生ずると思われる。その結果、反応の生成物は懸濁液の粘度に直接または間接に有意な変化を生ずる傾向がある物質を含まないか実質的に含まないと思われる。

【0022】本発明は次の実施例により例示される。

実施例1

アルギン酸マグネシウム(2.5g)および共沈水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム乾燥ゲル[(28g)、SPCA-35%Al₂O₃、12%MgO]の精製水(USP)(約75ml)中の混合物を約70～約80℃で約30分間かくはんする。加熱した反応混合物を、約25℃の温度を有する炭酸マグネシウム(35g)の水性懸濁液(約400ml)中へ攪拌下に速やかに流し込む。生じた混合物の温度は組成物の初期混合後約30秒以内に約

35℃になる。アルギン酸マグネシウムの第2部分(47.5g)をかくはん混合物に加える。次いでこれに下記に示す量の添加剤を添加する。

【0023】

	g/1
キサンタンガム	1
炭酸カルシウム	1.5
炭酸水素カリウム、U.S.P.	1.0
メチルパラベン、U.S.P.	2.5
プロピルパラベン、U.S.P.	1
サッカリンカルシウム	0.3
ソルビトール、U.S.P.	2.0
着香剤	—

【0024】精製水を約1リットルの容積に達するまで加え、最終懸濁液をコロイドミルを用いて粉碎する。生じた生成物は滑らかなコンシステンシーを有し、流動性

であり、室温で約6ヶ月の期間にわたり物理的および化学的に安定である。懸濁液は約8.2 mEq/5ml(約1.6 mEq/ml)の酸中和容量および4mg未満のナトリウム毎5mlを有する。表2に本発明により製造された制酸薬懸濁液および単に同一出発物質を最終懸濁液に混合することにより調製した懸濁液の粘度の比較研究の結果が示される。12週の期間にわたり行なった粘度の測定が組成物を維持した温度および配合後に測定を行なった時間を示す欄の下に示される。欄の下の空白空間は特定組成物に対する粘度測定を特定の時間および温度で行なわなかったことを示す。本発明により製造された組成物の粘度は実施例2~4として確認される。比較組成物の粘度は実施例C-1~C-9として確認される。

【0025】

【表2】

表 2

実施例	初期	粘 度 (cp)						12週	
		4週			8週				
		RT	40℃	50℃	RT	40℃	50℃		
2	377	480	440	680	440	560	805	560 540 865	
3	440	575	475	460	665	515	640	675 565 840	
4	553	715	535	600	850	625	810	775 590 760	
C-1	325	490	430	1260	660	565	1325	690 900 1490	
C-2	319	450	510	1950	540	615	2080	605 1350 2240	
C-3	342.5	420	250	925	530	225	1080	625 425 1475	
C-4	681	1025	1575	>2500		1725	>2500	1325 2290	
C-5	696	1060	1125	1750	1030	1310	2010	1180 1995	
C-6	694	1160	1525	1925	1140	1705		1350 1990	
C-7	765	925	760	>2500	1225	720	>2500	1410 940 >2500	
C-8	887	960	1425	1915	1410	1725	>2500	1540 2375 >2500	
C-9	451	590	900	1410	950	960	1970	1190 1410 1980	

【手続補正書】

【提出日】平成7年5月9日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粘度が室温~40℃の温度において12週間にわたって50%を越えて変化せず、実質的にアルミニウムが複合アルミニウムの形でのみ存在するアルミニウム含有制酸性物質を含む酸中和有効量の制酸物質と、400~800cpsの粘度を得るのに有効な量のアルギン酸マグネシウムを含む粘度安定水性制酸性組成物。

【請求項2】 該アルミニウム含有制酸性物質が実質的に共沈水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウムゲルとア

ルギン酸マグネシウムの反応生成物からなる請求項1記載の組成物。

【請求項3】 水性懸濁液の形態である請求項1記載の組成物であって、制酸物質が懸濁液に1~3mEq/mlの酸中和能を与えるのに十分な量で存在し、制酸物質とアルギン酸マグネシウムの重量比が1:1から2:1である組成物。

【請求項4】 胃酸と接触した時に無毒性ガスを発生する物質をさらに含有する請求項1記載の組成物。

【請求項5】 アルミニウムが実質的に複合アルミニウムの形でのみ存在する10~50mg/mlの水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムの組合せ型、30~90mg/mlのアルギン酸マグネシウム、10~50mg/mlの炭酸マグネシウム及び2~20mg/mlの炭酸水素カリウムを含む水性懸濁液の形態である請求項1記載の組成物。

【請求項6】 実質的にナトリウムを含まない請求項1 記載の組成物。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
//(A 6 1 K 33/08
33:10)

(72) 発明者 フエルド ケニス マーシャル
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州
18914チャルフォント スカイライン ド
ライヴ 21

(72) 発明者 ハーウッド リチャード ジェイムズ
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州
19020ペンサレム アダムス ドライヴ
3219
(72) 発明者 グリム ウェイン マーティン
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州
18901ドイルズタウン ヨークシャー ド
ライヴ 2990